بسم الله الرحمن الرحيم.

SYMPATHETIC DEPRESSANTS

- N.B: الـ b blockers الحقيقه لو بتسالنى رأيى الشخصى يعالجوا الـ tremors لكن ميعالجوش الـ parkinsonian tremors، لأن الـ parkinsonism دا مشكلته ايه ؟
acetyl choline زياده بالنسبه لـ dopamine، ف اما تيجى تصلح المشكله معندكش غير حل من الاتنين، يا تعلى dopamine يا تقلل شغل الـ acetylcholine،
يبقى الـ b blockers ليس لها علاقه بالموضوع خالص، لكن احنا بنتكلم عليهم على انهم anti-tremors ف ماشى الحال.

- والله هو ممكن الـ dopamine هنا يعلى الضغط لو اتاخد بـ high rate يعنى لو كانت المشكله هنا hypotension وليست shock،
لو كان المشكله shock يبقى الـ dopamine بقى لما يتاخد، لو كانت hypotension الـ dopamine مش غلط لانه هيزود شغل الـ beta 1، ولو اديته ب high rate هيشغل الـ alpha 1 فيعلى الضغط هنا الـ cardiac output زاد وهنا الـ resistance زادت فالضغط هيزيد، بشرط متكونش حاله shock لأن أنا فـ الـ shock مش عايز اعمل alpha 1 stimulation.

- الـ alpha methyl dopa يعنى بيقلل شغل الـ sympathetic ويسيب الـ parasympathetic الـ dominant، مش هو alpha 2 agonist ف النهايه، يبقى بيعمل sympathetic depression وسايب الـ para شغال،
الـ para ع الـ GIT ينشط الـ colon motility فيعمل diarrhea.

Alpha blockers -

- النهارده ان شاء الله هنكمل الجزء الـ alpha blockers، وعندى امل كبير اوى جدا فيكوا يعنى اننانكمل الـ eye pharmacology، يعنى انتوا الامل ان شاء الله وانتوا المستقبل بتاع الحصه متوقف عليكوا انتوا لو استحملتونا النهارده ان شاء الله وخلصنا الـ alpha blockers و الـ eye، لا ما هو لو بكره استحملوا يبقى انتوا فاتكوا، ف دايما البدايه واول حصه ف الموضوع هى اللى عليها الرك كله يعنى.

احنا المره اللى فاتت متهيالى سمعنا معظم الكلام بتاع الـ alpha blockers مش كده،

وقولنا how to classify alpha blockers ؟

عندنا طريقه واحده للتقسيم على حسب الـ selectivity.

A) يبقى اللى بيشتغل ك non-selective alpha blocker
بيقفل الـ alpha 1 and 2 عرفنا الاسامى هى غريبه كده بس هنحفظها زى الـ phentolamine و tolazoline دى مجموعه كده اسمها الـ imidazoline alpha blockers،

VISIT…

LANZAROTE

Caliente.com

و فى دوا اسمه phenoxybenzamine و Dibenamine ودول اسمهم beta haloalkine amines.

B)وعندنا مجموعه جديده بقى ف الطب اللى هى بتشتغل selective alpha 1 blockers من غير ما تقفل alpha 2، اللى هى معظمها zosin، هما prazosin و terazosin و doxazosin، واوعى تنسى ال tamsulosin عشان دا selective alpha 1 a antagonist فبيوسع ال sphincter بتاع ال bladder فبيعالج ال benign prostatic hyperplasia، من غير ما يعمل مشاكل systemic زى ال hypotension وغيره.

- ال ergot alkaloids مؤجلين احنا اتفقنا ان ال ergot مؤجلين لسبب مهم جدا ان ال ergot alkaloids بيشتغلوا ك partial agonist على ال alpha 1، ف فى البدايه بيعملوا VC وفى البنى ادم بينتهى شغلهم قبل ما يشتغلوا ك blockers، فعشان كده بعتبرهم كانهم alpha agonists بشكل يعنى مبسط كده لحد ما نشرحهم ان شاء الله بعد كده ف جزء ال autacoids.

C) الدوا الاخير بقى اللى كان مبيشتغلش على ال alpha 1 وكان بيقفل alpha 2، الدوا اللى اسمه غريب دا ال yohimbine

الدوا دا جاى من plant origin، والدوا دا بيتقال عليه حاجه كده كلمه اسمها aphrodisiac، معناها بيزود ال male sexual desire و ال male sexual performance.

قولنا شويه قوانين كده ف الـ alpha blockers وكل قانون منهم كان ليه exception يعنى: -

1 - يعنى اول قانون ان كل ال alpha blockers are competitive

يعنى بي compete مع ال adrenaline او مع ال noradrenaline على ال alpha receptors ماعدا واحد ال phenoxybenzamine دا بيشتغل non irreversible competitive.

- افتكرتوا مين فى ال beta blockers كان non-competitive ولا مفتكرتوش ؟ طيب مكنش فيه.

2 - كل ال alpha blockers بيعملوا reversal لل hypertensive action بتاع ال adrenaline و abolish ال hypertensive action of noradrenaline، ماعدا الدوا اللى مبيقفلش ال alpha 1 اللى هو مين ؟yohimbine

3 - بما ان كلهم بيوسعوا الشرايين يبقى كلهم هيعالجوا مرض اسمه peripheral vascular disease زى # disease، اللى هو اشهر مثل او اشهر نوع من ال peripheral vascular disease،

ال exception بتاعنا الyohimbine مبيعملش حاجه، وخلى بالك ال ergots ممنوعين لان هم لما بياخدوا هيعملوا more VC فهيدخلوا العيان ف gangrene.

4 - ان ال alpha blockers كلهم للأسف فشلوا فى علاج الضغط، ال alpha blockers failed to treat hypertension

السبب فى كده انهم كانوا بيعملوا marked tachycardia، وال tachycardia دى هتخلى ال cardiac output يعلى ف انت مستفدتش حاجه، وسعت الشرايين فقللت ال resistance، لكن جيت فى المقابل زودت ال cardiac output ف العيان ضغطه متصلحش، وكان ليها سببين زى مانتوا قولتوا كده،

- السبب الاول reflex لما الضغط بيقل،

- والسبب التانى اننا قفلنا ال presynaptic alpha 2 فبدأ يزيد ال noradrenaline release عند ال heart يعنى بدأت ال beta 1 تشتغل اكتر من الاول،

ال exception بتاعنا كان المجموعه اللى بتشتغل selective alpha 1 blockers، ليه مبيعملوش tachycardia بقى ؟ او ليه بقى عشان يبقى كلامنا صح اوى ليه ال minimal tachycardia او less tachycardia than non selective ؟ عشان مبيقفلوش ال presynaptic alpha 2 فمفيش زياده ف الNoradrenaline، يعملوا حاجه حلوه

بقى ف القلب نفسه، يعملوا inhibition ل enzyme اسمه phosphodiesterase، مادام انت وقفت الانزيم ده زاد جوه ال SA nodal cells حاجتين، ال cAMP و زاد قصاده ال cGMP،

دول عكس بعض ده بيعمل tachy و ده بيعمل brady فبيحصل balance بين الاتنين، بالتالى there is no tachycardia، للتحفظ بيحصل minimal tachycardia او less tachycardia، كتاب القسم كاتب no tachycardia ماشى، هى tachycardia اقل بكتير اوى من ال non selective alpha blockers.

- بالمره بقى ال AMP وال GMPدول بيعملوا ايه ف ال blood vesseles، يعنى هم ف heart عكس بعض واحد بيعمل tachycardia والتانى بيعمل bradycardia، لكن هما الاتنين بقى زى بعض على مستوى ال blood vesseles يعملوا VD.

- ال action ده ك vasodilator مفيد فى عيان عنده حاجه اسمها heart faliure،

فاكرينها الناس اللى كان عندها congestive heart faliure العضله بتاعه القلب ضعيفه، ف عايز اقلل ال load ع ال heart عايز اخفف العبء اللى على القلب، فكنت ممكن من ضمن الطرق اللى اعملها انى ادى حاجه توسع ال veins فتقلل ال preload،

وتوسع ال arteries فتقلل ال afterload،

ال alpha blockers يعملوا VD صح للاتنين، لكن اكتر واحد يوسع هم دول لانهم وسعوا بطريقتين قفلوا ال alpha وفى نفس الوقت زودوا camp و cgmp ف دول very useful in treatment of congestive heart faliure.

هسالك سؤال بقى كده ان شاء الله و ربنا يكرمنا selective alpha blockers are useful in treatment of heart faliure because they are positive inotropics ؟ لا غلط ان الفكره اللى فيهم ايه انى مليش دعوه بالقلب نفسه انا بحاول اقلل ال load ولما ال load يقل على ال heart، يبدأ القلب يتحسن مع ال cardiac output و ال cardiac function، كده بقى القاعده نمره 4.

5 - القاعده الاخيره بقى فى المجموعه دى، ان كلهم بيعملوا relaxation لل sphincter بتاعه ال urinary bladder ف يساعدوا ف ال treatment of benign prostatic hyperplasia،

كلهم ينفعوا لكن فى واحد خلاص بقى هو نمره 1اللى هو ال tamsulosin، عشان ال selectivity بتاعته على ال alpha 1.

- عرفنا ال common uses بتاعه ال alpha blockers وعرفنا ال common adverse effects بتاعه ال alpha blockers.

Common uses

- 1 ، 2، 3 الاستعمالات ال common اللى هى الطريقه بتاعه ال p 3،

1- بيعالج ال peripheral vascular disease،

2-ويعالجوا prostatic hyperplasia،

3- ويعالجوا ال hypertension secondary to pheochromocytoma.

- مين ف ال alpha blockers يعالج الضغط اللى سببه pheochromocytoma ؟

كلهم يعالجوا كل ال alpha blockers يعالجوا، لكن احسن واحد phenoxybenzamine اشمعنه ؟ عشان هو قافل ال receptor ب covalent bond مهما على ال catecholamines هيفضل قافل، لانه ماسك ف ال receptor by irreversible bond.

4 - الاستعمال نمره 4 لو انتوا فاكرين الحاجات اللى كان فيها alpha stimulation، وعمل مشكله زى مثلا cheese reaction، زى مثلا العيان اللى عنده اكتئاب وبياخد MAO inhibitors لعلاج ال depression واكل tyramine فى الجبنه او الزبادى، وبدا يحصل عنده زياده ف الضغط بسبب الNoradrenaline كان حله ان انا اخد alpha، يبقى حله ان انا ادى alpha blocker.

5 - الناس اللى بيجيلها rebound hypertension due to sudden stop of clonidine ، ال clonidine بيعالج الضغط العالى لكن لما تستعمله فتره و توقفه فجاه يحصل حاجه اسمها rebound، الحل بتاع ال rebound دا انى ادى clonidine مره تانيه او انى ادى alpha blocker.

- الحاله التالته لو حصل حاجه اسمها leakage او يقولوا عليها ساعات leakage او extravasation of noradrenaline، فاكرين زمان كده كنت بعالج الناس اللى عندها acute hypotension

بـ IV infusion of noradrenaline، مشكلتى زمان ان الNoradrenaline دا سن الابره الحديد بتاع زمان دا يطلع برا ال vein، فيحصل تسرب يقولوا عليه leakage او extravasation الNoradrenaline يبدأ يطلع برا ال vein فيبدأ يعمل severe VC، الحل بتاعه انى اقفل ال alpha receptors.

- امته ال dopamine يعلى الضغط ؟

لما يتاخد ب high rate infusion يشتغل على ال alpha 1، او لو اتاخد ب normal rate ولكن with MAO inhibitors اكنك بتدى overdose، ساعتها هيشتغل ع ال alpha ويعمل VC، لو حصل منى المشكله دى يبقى العلاج برضو alpha blocker، يبقى كده عرفنا ال common uses بتاعه ال alpha blockers

- Adverse effects of alpha blockers

- عايز اربع عيوب مشتركه ف ال alpha blockers

1 - اول عيب اسمه postural او orthostatic hypotension، ليه عملوا كده ؟ ايوه عشان عملوا veno و arterial، اى حاجه توسع الشرايين هتوطى الضغط، لكن اللى يوسع اورده وشرايين دا يعمل حاجه اسمها postural hypotension.

2 - ال tachycardia وعرفنا الاسباب بتاعتها معادا طبعا ال selective alpha 1 blockers.

3 - ال nasal congestion او nasal stuffiness.

4 - ف ال males بقى faliure او delayed او inhibition of ejaculation.

- يبقى دى الحاجات ال common لاى دوا alpha blocker ترص بقى الحاجات دى، يبقى كده 4 استعمالات common و 4 عيوب common ف كل ال alpha blockers.

الـ yohimbine

دا انسوه انا عايز ننسى ال yohimbine دا، يعنى بيقول لك ان ال alpha blockers بترسى ف الاخر على انى فاكر ال yohimbine دا، ال yohimbine دا ملوش لازمه انساه خالص، هو selective alpha 2 blocker وخلاص.

Specific uses of alpha blockers

- فى حاجات كده specific uses of alpha blockers مش عارف احنا لحقنا نقولها كلها لان فى ناس يمكن سمعوها وناس مسمعوش.

1 - ال hypertension و ال congestive heart faliure،

اللى يعالج ال hypertension والمقصود هنا ال primary hypertension اللى هو ملهوش سبب دا، اللى يعالج الاتنين دول ال selective alpha 1 blockers، وبالتالى عرفنا حتى النهارده الاسباب، بعالج ال hypertension ب ال selective عشان هما بيوطوا الضغط، بيعملوا decrease of total peripheral resistance، وتقريبا مفيش tachycardia وقولنا السبب مقفلوش ال alpha 2 ف ال presynaptic و زودوا ال camp و ال cgmp فمازادش اوى ال heart rate.

2- استعملناه ف ال heart faliure

عشان بيوسعوا اوى ال veins فيقللوا ال preload، ويوسعوا ال arteries فيقللوا ال afterload.

3 -الاستعمال التالت دى حاجه specific كده زمان، كنا بندى ال phentolamine وساعات كنا بندى معاه دوا اسمه ال papaprine مش مهم اوى دلوقتى، كنا بنحقن ال phentolamine دا intracavernous فى علاج ال erectile dysfunction in male، كانوا بيعملوا كده الناس اللى عندها مشكله ف ال erection يروح للدكتور قبل ما يعمل sexual intercourse وياخد حقنه phentolamine ف ال male sex organ، عشان ال phentolamine دا is a vasodilator فيحسن ال erection،

المشكله انها very painful وكانت بتعمل مشاكل حتى fibrosis وغيره وبالتالى معادش

حد بيستعمل دلوقتى ال phentolamine فى علاج ال male erectile dysfunction، مين البديل بقى ؟ ال sildenafil اللى هى الفياجرا يعنى الاسم دا بقى مشهور زى الاسبرين كده، الفياجرا او ال sildenafil طريقه شغلهم:
inhibition of enzyme اسمه phosphodiesterase type 5، على فكره ال phosphodiesterase دول كتير اوى هنيجى على اخر السنه ان شاء الله هقوللك ان فى ادويه ف المنهج كتيره جدا عملت inhibition للانزيم دا، من ضمنهم اللى سمعته النهارده ال selective alpha blockers ال selective alpha 1 ال terazosin عمل hypotension without tachycardia عشان بيزود ال cAMP و cGMP بـ انه منع تكسير الاتنين، افتكر ان ال sildenafil من اشهر الادويه دلوقتى اللى بتعمل inhibition على ال phosphodiesterase، بس دا selective بقى بيعمل inhibition لل phosphodiesterase type 5، فبيحصل معاه زياده ف ال cGMP فدا بيعمل very powerful VD، وزى ما قولتلك شركه # لما كانت بتعمل ابحاث على الفياجرا كانت بتفكر ف استعمالهم ف علاج ال angina، لان انا لما اوسع الاورده والشرايين شغل القلب يهدى ف ال angina بتتحسن، لكن لقوا ان أكتر مكان حصل فيه dilatation هو ال male sex organs، فغيرت بقى الاتجاه بتاع الفياجرا بدل ما كان بيعالج ال angina هيعالج الناس اللى عندهم erectile dysfunction.

- * هو مش كده ال sildenafil بيعمل VD يبقى كده مش ممكن يعمل hypotension ؟ ممكن يدخل ف hypotension وممكن يدخل ف tachycardia وممكن يدخل ف anginal pain دى كلها adverse effects منه.

- * ما هو ال VD دا هيحصل وراها hypotension و ال hypotension هيحصل وراها reflex cardiac stimulation، فيبدأ ال heart ال cardiac work يزيد، فلو انا عندى angina ممكن تزيد الاعراض بتاعتها، هنسمع ان شاء الله الكلام دا ف ال angina بس افتكروا كده مؤقتا ان من ضمن طرق علاج ال angina ان انا اقلل ال preload و ال afterload برضو.

- 4 - اخر دوا كان ليه specific use هو ال phenoxybenzamine، فى علاج ال shock وخصوصا ال hemorrhagic shock،

وكان لازم قبل ما اديه اعمل القاعده بتاعه زمان open up fill up then ، يعنى اعوض ال blood volume وبعدين اوسع الشرايين والاورده طبعا الهدف منه هنا حاجتين VD وحاجه يمكن سمعناها المره اللى فاتت انه بيقلل ال release بتاع ال ADH اللى هو بيساوى ال vasopressin، دا بيطلع اثناء ال shock فى محاوله لرفع الضغط من الجسم، بس مشكلته انه بيعمل renal VC فممكن يحول ال shock لنوع لايمكن اصلاحه بيسموه ال irreversible shock.

- يبقى دا الاستعمالات بتاعه ال alpha blockers سواء ال common او ال specific، النهارده ان شاء الله مش هنقول حاجه جديده احنا بس هنفتكر الاسامى المهمه ف ال alpha blockers ونبدأ نعيد نفس الكلام مره تانيه.

- * دكتور ايه الفرق بين ال shock و ال arrhythmia و ال heart faliure ؟ لسه معرفناش مش واضحه اوى طيب: -

- ال shock :

دى ايا كان سببها فيها حاجتين، فيها hypotension acute و severe، و ال tissue perfusion is impaired، يعنى ضغط قليل والدم الواصل لل organs بيبقى قليل، وغالبا ال organs اللى بخاف منها اوى اثناء ال shock او اخاف ان يحصل لها ضرر هى ال kidney، وفى بقى انواع من ال shock سمعنا عن ال hypovolemic و endotoxic و cardiogenic و anaphylactic وغيره.

- الحاجه التانيه ال arrhythmia،

ال arrhythmia مشكلتى كلها ف ال heart rate، مشكلتى حاجات كتير اوى بس هقول لك باختصار، اما تكون المشكله ف ال SA node ال pacemaker بتاعك بيطلع نبضات اسرع من اللازم يبقى دى اسمها tachy arrhythmia مش كده،

يإما العكس ال SA node بتطلع نبضات اقل من ال normal يبقى دى brady arrhythmia، يإما مشكلتى ف ال ectopic pacemaker، يعنى ال SA node سليمه بس لأى سبب من الاسباب بدأ القلب يطلع pacemaker مش normal او ectopic pacemaker زى ما بنسميها، يبقى زى ما سمعنا قبل كده مثلا اللى جاله infarction او اللى بياخد halothane او اللى بياخد digitalis كل دى اسباب تخلى ال ventricle يطلع pacemaker جديده، يبقى مشكله ال arrhythmia كلها مشكله كهربا، سواء فى تصنيع النبضه الكهربيه او حتى فى التوصيل، يعنى ناس بتعتب ان ال AV block is a kind of arrhythmia، برغم ان ال SA node سليمه ومعنديش pacemakers ولا حاجه بس المشكله ف ال conduction، ف دا يتقال عليه arrhythmia.

- ال angina :

مشكله فى ال blood supply to the heart، يعنى عندى حاجه زى ما قولت قبل كده لو انتوا فاكرين imbalance ما بين ال coronary flow او الدم اللى داخل القلب من خلال ال coronary، وال oxygen required of the heart، القلب محتاج دم مش قادر اوفره له عن طريق ال coronary يبقى دى المعنى البسيط بتاع ال angina.

- ال infarction :

يبقى حاجه اسوء بقى، ان احنا عملنا هنا جلطه او مش عملنا هى حصلت جلطه فى فرع من ال coronaries، ف المكان اللى كان المفروض يتغذى ب ال branch دا مش واصل له blood ف حصل هنا حاجه اسمها necrosis اللى هى ال infarction.

Imidazoline alpha blockers

نيجى بقى كده لاول مجموعه من ال alpha blockers اللى هى ال imidazoline alpha blockers، وخلى بالك ال imidazoline هنا انت سمعت الكلمه دى قبل كده سمعت عن ال imidazoline receptor اللى هى ال I 1 بتاع ال brain دا، اللى كان بيهدى شغل ال sympathetic، هنا كلمه ال imidazoline المقصود بيها تركيبه كيمياءيه،

ال imidazoline is a chemical structure بالظبط زى تركيبه ال histamine، يبقى فى معلومه مهمه الحقيقه ف الكيميا، انا بقول لك المجموعه دى are imidazoline alpha blockers يبقى ال structure بتاعهم اكنك بالظبط بتدى العيان ال histamine، هو ال histamine دا بيعمل ايه ؟ هنوصل له ان شاء الله قريب اوى، بس لحد ما نوصل افتكر كده

ان ال histamine بيعمل very powerful VD،

و ال histamine اقوى حاجه تطلع HCL من المعده،

وال histamine دا بيعمل ف ال bronchi ال bronchospasm وزياده ف ال bronchial secretion، يبقى العيان دا من قبل ما نتكلم ولا كلمه العيان اللى بياخد imidazoline alpha blockers سواء ال phentolamine او الدوا التانى اللى اسمه ال phenoxybenzamine، توقع فيه كده ان العيان دا هيحصل عنده VD لاكتر من سبب من ضمنهم انه شبه ال histamine فى التركيبه وانه بي stimulate ال HCL secretion وانه بيعمل bronchospasm.

Phentolamine -

- يبقى كده ال phentolamine is contraindicated فى الناس اللى عندهم hypotension والناس اللى عندهم ulcer و الناس اللى عندهم asthma، من غير ما تذاكروا حاجه مجرد انك عرفت ان الدوا دا chemically is histamine like in structure.

- ال phentolamine عرفت ال كيميا بتاعته وال source بتاعه synthetic، من حسن حظك معليناش حاجه خالص ف ال Pharmacokinetics، لكن لو عايز تعرف ممكن يتاخد oral وممكن يتاخد iv لكن معليناش ال Pharmacokinetics.

- ال mechanism of action بتاعه لو مجمع معلومات ال alpha blockers هتلاقى ان الدوا دا

كان non selective يعنى كان بيقفل alpha 1 و alpha 2

وكان competitive، لان كلهم كانوا competitive ماعدا ال phenoxybenzamine، يبقى الدوا دا

is a competitive non selective alpha blocker.

Pharmacological actions of phentolamine: -

- انا عايزك انت تقول لى ال pharmacological actions ،

1- الدوا دا قفل ال alpha 1 يبقى عمل عكس ال alpha 1، قفل ال alpha 1 ف ال blood vessels ف ال arteries و ال veinsيبقى عمل VD صح، ال VD دا هينتج عنه انه هيقدر يعالج امراض اسمها peripheral vascular disease، وهينتج عنه ان هتبدأ تقل ال total peripheral resistance، ولما تقل ال resistance هيحصل وراها حاجه سمعناها مليون مره اسمها reflex tachycardia، ومادام وسع ال veins كمان يبقى عمل مشكله اسمها postural hypotension، يبقى ادى معلومه ملهاش اى علاقه بالمذاكره خالص دى ليهل علاقه ب اول مره سمعت ال receptors ف ال autonomic.

2- ال alpha 1 دى موجوده على ال sphincter of urinary bladder،
لما كانت بتشتغل كانت بتعمل contraction فتخلى ال urine retained، انت قفلتها النهارده فعملت relaxation ف ال sphincter، يبقى الدوا دا اقدر استعمله ف الناس اللي عندها urine retention due to benign prostatic hyperplasia (بس دا مش احسن دوا، عشان دا بيقفل كل ال alpha اللى ف الجسم، الاحسن منه ال tamsulosin).
3- قفل ال alpha 1 اللى موجوده ف ال male sex organs،
يبقى عمل فى الرجاله حاجه اسمها delayed او faliure او inhibition of ejaculation.
4- يعمل ايه ف ال nasal mucosa ؟
congestion عشان بيعمل VD نفس الكلام بتاع ال alpha receptors اللى انت سمعته زمان، دا بالنسبه لل action بتاعه لما قفل ال alpha 1.
- بالمره هو هيعمل ايه ف العين ؟
انا عارف انها مش مكتوبه، لكن ف الكتب التانيه مكتوبه، تخيل كده انت قفلت ال alpha 1 بتاعه ال dilator وسايب ال constrictor شغال، يبقى كده هيعمل miosis، ولما يعمل miosis الميه اللى جوه العين هتطلع فتقلل شويه الIOP، هى مش موجوده لكن هى بالمنطق كده صح 100%.
5- ال alpha 2 بقى، ونا مش عايز ال alpha 2 ف كل الجسم ولا ف ال CNS، انا عايز ال presynaptic alpha 2، ادى heart اهو وادى alpha 2 receptors على ال presynaptic nerve وانت قفلت ال alpha 2 وسبت ال presynaptic beta شغاله، قفلت ال receptor اللى كان بي inhibit الNoradrenaline وسبت ال receptor اللى بي stimulate ال Noradrenaline، يبقى توقع هيحصل ف ال heart tachycardia، يبقى انت عندك للمره الاخيره ان شاء الله سببين لل tachycardia، سبب reflex لما الضغط قل وسبب تانى لما قفلت ال presynaptic alpha.
-كل دا بالنسبه لى قديم ايه الجديد بقى ان الدوا دا histamine like،
يعنى كإنه بي stimulate حاجه اسمها ال histamine receptors، زى ما هنسمع قريب اسمها ال H1 و ال H2، عرفنا عملوا ايه مادام شغلوا ال histamine receptors، عملوا ال 3 حاجات دول عملوا VD و bronchospasm و زوزد ال HCL secretion.
- * لا على فكره ال alpha 2 اللى موجوده على ال kidney مش presynaptic، هى موجوده على ال juxtaglomerular apparatus نفسه يعنى هى postsynaptic، بس هى المفروض لما بتقفلها ال renin هيبتدى يزيد لان ال beta شغاله، بس متخافش منها لان دا اصلا بيوطى الضغط، انت بتخاف من ال renin انه يعلى الضغط لكن الدوا دا اصلا بيعمل hypotension.
6 - اخر action حاجه ملهاش قيمه اوى اسمها ال anti-serotonin action
المقصود هنا بكلمه anti-serotonin ان هو بيقفل ال serotonin receptors حاجه ليس لها قيمه لا ف الاستعمالات ولا ف العيوب، لكن action عشان لو اتسالت ف ال MCQ ال phentolamine بيعمل ايه ؟ يبقى تعلم على انه بيشتغل كمان ك anti-serotonin.
- * ال action دا ليس له قيمه لا فى الاستعمالات يعنى it is not useful، ولا ف ال adverse

effect، ومش هينفعنى برضو فى الـ migraine اوى هنسمع ان شاء الله عن الـ migraine والفكره بتاعه علاجه، الـ phentolamine دا بالعكس ممكن يكون ضرره اكبر من نفعه.

- * انت عندك الـ alpha 2 موجوده presynaptic على كل الـ adrenergic nerve، يبقى كده لما نعمللها بلوك هنزود الNoradrenaline و دا competitive

السؤال دا متسالتهوش من حوالى 5 سنين كده ،

السؤال ايه بقى ان عندك الـ alpha 2 موجوده على كل الـ presynaptic وعندك الـ alpha1 هنا، انت لما اديت phentolamine قفلت الـ alpha 2 هنا فبدأ يزيد الـ noradrenaline release صح

فالدكتور بيسألنى مهو لو زاد الNoradrenaline دا الـ alpha blocker هيتزاح لان الدوا دا is a competitive alpha blocker،

غالبا ايوه عقبال ما يبتدى الnoradrenaline يزيد ويحاول يزيح الـ blocker هتكون انت اديت جرعه وراه، هتكون اديت جرعه تانيه من الـ phentolamine ف قافل الـ receptor ويبدا انه يحاول يزيح ف مش هيعرف، الـ net result هنا هيفضل VD، مع ان تفكيرنا صح ان لما اعلى الNoradrenaline هنا الـ blocker دا يتزاح، الكلام دا ممكن experimentally اعمله، ممكن experimentally انا اعمله ومتحكم ف الامور، لكن ف العيان انا بدى جرعه مثلا كل 5 او 6 ساعات، فلما يبتدى الـ phentolamine يقل شويه بروح مدى جرعه كبيره، شغله هنا غالبا اقوى من شغله هنا كمان يعنى شغله الاساسى هنا يقفل alpha 1 فحتى لو زاد الNoradrenaline مش هيحصل displacement لل blocker.

- * كونه anti-serotonin لا ليها قيمه ف العلاج ولا ليه قيمه ف للعيوب ل تالت مره، دا action، يعنى اما عملنا عليه ابحاث ف المعمل كده لقيناه بيقفل الـ serotonin receptor، بس مستفدتش منها ف حاجه ولا ضايقتنى ف حاجه.

- قبل ما انسى هو الدوا دا قفل ايه وشغل ايه ؟ عشان اما نيجى نتكلم ع الدوا اللى بعده ان شاء الله نبقى نقارن، الدوا دا قغل الـ alpha 1 و قفل alpha 2 وقفل serotonin، اما الـ شغل كام receptor ؟

شغل الـ histamine H1 و H2، وشغل الـ beta 1 (بطريق غير مباشر).

-7 اخر action الدوا (الادويه كانت non selective ف شغلها) كان كمان بي stimulate الـ muscarinic receptors، يعنى يتقال عليه parasypathomimetic action، لما يشغل muscarinic يعمل لك ايه بقى، يعنى اكتر حاجه هتلاحظها ف العيان دا

لما تشغل له الـ muscarinic بتاعه الـ GIT ؟ relaxation،

واما تشغل muscarinic بتاعه الـ bronchi ؟ bronchospasm وزياده ف الـ bronchial secretion.

- يبقى الدوا دا مؤذى جدا ف الـ peptic ulcer و الـ asthma، لانه بيعمل الحاجتين دول بطريقتين بشغله ك histamine like و شغله كإنه parasypathomimetic، واضحه دى بقى عشان الـ MCQ.

--- يبقى كده الدوا دا اللى هو الـ phentolamine عمل block ل alpha 1 و alpha 2 و serotonin، وعمل stimulation لل histamine receptors ولل beta 1 بطريق غير مباشر ولل muscarinic receptors.

- :Uses of phentolamine

- عايز بقى حد يقوللى استعمالات الـ phentolamine من غير مايكون ذاكر لسه سامعها النهارده، الـ phentolamine زى كل الـ alpha blockers،
الدوا دا بيتاخد ف علاج الـ ppp،
1- بيعالج الـ peripheral vascular disease،
2 - ويعالج الضغط اللى سببه pheochromocytoma،
3 - ويعالج الـ prostatic hyperplasia، ولكن للمره المليون مهواش احسن واحد ف الـ prostatic اللى كان الـ selective اسمه tamsulosin، ويعالج المشاكل اللى سببها alpha stimulation للمره الاخيره بقى ان شاء الله الـ cheese reaction و الـ rebound hypertension بسبب sudden clonidine withdrawal والناس اللى كان بياخدوا Noradrenaline وحصل لهم leakage او خروج للدوا برا الـ vein،
و كان بيتاخد زمان عشان يعالج الـ erectile dysfunction in male هو دا الـ phentolamine كان بيتحقن بس عشان كان بيتحقن بطريقه صعبه انه يتحقن intracavernous معادش حد بيستعمله وظهر الفياجرا كبديل ليه.

عايز استعمال كمان بقى بتاع الجامدين اللى هم 298 299 من 300 تمام كانوا بيشخصوا بيه الـ pheochromocytoma،
فاكر الاختبار بتاع الخواجه regitineالـ regitine دا الاسم التجارى بتاع الـ phentolamine، ايه الفكره اللى فيه ؟ ايه الفكره انى احقن phentolamine ف عيان عنده sustained type of pheochromocytoma ؟
مشكلته كلها ف الـ pheochromocytoma الـ alpha stimulation، فلما بقفله بيحصل severe او marked hypotension الضغط يقل بين 25 و35 mmHg ف خلال 5 minutes،
دا سمعناه قبل كده، يبقى الدوا دا كان بيتاخد زمان كإختبار او كتشخيص الـ sustained type of pheochromocytoma.

Adverse effect of phentolamine

- عايز عيوبه بقى الاربع عيوب المشتركه ف كل الـ alpha blockers،
الـ postural hypotension
والـ tachycardia لسببين
و nasal congestion
و faliure of ejaculation in males
ومعاهم ايه بقى زياده النهارده ؟ معاهم مشكله الـ histamine اللى عمل لى bronchospasm وزياده ف الـ HCL
وشغل الـ muscarinic اللى عامل نفس المشاكل عامل bronchospasm و زياده ف الـ HCL secretion.

- :Contraindications of phentolamine

- مين بقى مياخدش الدوا دا ؟ بيوطى الضغط يبقى اللى عنده hypotension، بيعمل tachycardia يبقى اللى عنده tachycardia و arrhythmia و angina، بيطلع حمض كتير اوى يبقى اللى عنده ulcer، بيعمل bronchospasm يبقى اللى عنده bronchisl asthma.

- :Tolazoline

- نيجى بقى للدوا اللى شبهه بالظبط اسمه الـ tolazoline، قولتلكوا المره اللى فاتت انه مش موجود ف كتاب القسم لكن فى عندنا سؤال تقليدى ان فى مجموعه من الادويه كده اخرها zoline، كلهم عباره عن nasal decongestant، يعنى يتحطوا ف الانف عشان يوقفوا الرشح، عشان بيعملوا alpha 1 stimulation فبيعملوا VC of the nasal mucosa، اللى هما naphazoline و الـ xylometazoline و الـ tetrahydrazoline، الدوا دا اسما شبههم اسمه tolazoline لكن فعلاً عكسهم مش كده، هو alpha blocker وليس alpha against، عشان كده ممكن يعمل زى ما قولنا nasal congestion وليس nasal decongestion، يبقى انا عايزك تفتكر ان الـ tolazoline دا إنه alpha blocker وخلاص واى حاجه فيه بقى كانه شبه الـ phentolamine نفس الكيميا ونفس الـ actions ونفس كل حاجه

المجموعه اللى جايه بقى من الـ alpha blockers دوا يعنى specific اوى الحقيقه فيه كلام كتير جدا مميز اسمه phenoxybenzamine، المجموعه نفسها اسمها مجموعه الـ haloalkine amines beta مش مهم اوى الكيميا بتاعتها، لكن فيها اسمين شبه بعض اوى دوا اسمه phenoxybenzamine و دوا اسمه الـ dibenamine.

phenoxybenzamine -

- اللى عايزك تعرفه بقى ف الدوا دا المهم اوى اللى فيه ،

1 - اولا ان هو prodrug المعلومه دى الناس فاكراها يمكن زمان من ايام الـ general، ان الدوا دا inactive وبيتحول عن طريق الـ metabolisn ف الـ liver الى active metabolite (عشان كده الدوا دا بيقولوا عليه slow or delayed onset of action) يعنى بياخد وقت لحد ما بتحول لـ active metabolite.

2 - ان هو the most potent alpha blocker اقوى واحد ف كل الـ alpha blockers.

3 - الوحيد ف كل الـ alpha blockers اللى بيشتغل وان شاء الله للمره الاخيره irreversible non competitive blocker، يعنى بييجى على الـ alpha receptors كده ويعمل معاه covalent bond، بقى الـ receptor ده باظ معادش هيشتغل، ايه اخبار الـ duration بتاعته مادام بيشتغل irreversible كده ؟ long duration لحد ما الجسم يكون alpha receptors جديده.

- طيب الباقى بقى كلام سهل الدوا دا من الادويه اللى هى non selective بتقفل alpha 1 و alpha 2.

- :Pharmacological actions

1 - قفلت الـ alpha1 يبقى VD ف الـ arteries و الـ veins =>
يبقى عالجنا الـ peripheral vascular disease،
- ووطينا الضغط بس غصب عنى حصل reflex tachycardia،
-وبعدين عملت nasal congestion،
-وبعدين عملت على الـ alpha 1 دى ف الـ male sex organs faliure of ejaculation،
-وف الـ urinary bladder عملت relaxation ف الـ sphincter بتاع الـ bladder يبقى نظريا it can be used for treatment of benign prostatic hyperplasia بس ربنا يكرمك كده ان شاء الله ف الـ MCQ وتفتكر ان الـ tamsulosin الاحسن عشان selective على الـ alpha 1 دا.

2 - قفل الـ alpha 2 presynaptic فبدأ يزود خروج الـNoradrenaline عند الـ heart فعمل tachycardia وهذا هو السبب التانى لل tachycardia ف الدوا دا.

- الدوا اللى كان اسمه phentolamine كان بيعمل ايه ف الـ receptors ؟
كان بيقفل alpha 1 و alpha 2 و serotonin، وكان بيشغل الـ histamine عشان هو شبهه ف الكيميا و كمان بيشغل الـ beta عشان بيعمل الكلام دا وكان بيشغل muscarinic.

- الدوا اللى احنا بنتكلم عليه دا بص بقى بيقفل alpha 1 و بيقفل alpha 2 وبيقفل seretonin وبيقفل histamine وبيقفل muscarinic،
اختلفت الامور هنا يعنى مهواش histamine like
= بالعكس دا يتقال عليه anti-histamine بيقفل الـ H1 ،
= ومهواش parasypathomimetic like بالعكس دا يتقال عليه atropine like action،
فرقت معاك ايه المعلومه دى ؟ الدوا دا قفل الـ H1 (طبعا مفيش bronchospasm والكلام دا) ودايما كان عندنا مشكله ف الـ anti-histaminics بيعملوا حاجه اسمها sedation و drowsiness.

- * لا مش هيستخدم ف الـ anaphylactic shock، الـ sedation دا يعنى بينيم اه هو نفسه هيعمل sedation عشان بيشتغل as anti-histaminic.

3 - طيب قفلنا الـ muscarinic تفرق معاك ف ايه ؟ هو الـ muscarinic لما يتقفل كان بيحصل ايه ع القلب ؟ لما اقفل muscarinic يحصل tachycardia، طيب الدوا دا كان بيعمل tachycardia بكام طريقه ؟ 3 مش كده، بدأ يبقى فى tachycardia بسبب الـ reflex، و tachycardia بسبب ان احنا قفلنا الـ presynaptic alpha، و tachycardia due to atropine like action، يبقى الدوا دا خطر جدا ف انهى عيان ؟ اللى عنده tachycardia و arrhythmia و angina.

- طيب يبقى دا الحاجتين بس الزياده بالنسبه لنا طبعا مفيش بقى شغل ع الـ beta اللى هو الشغل الغير مباشر موجود يعنى مادام قفلت الـ alpha 2 يبقى اكنك شغلت الـ beta by direct effect.

ما هو الـ alpha 2 و الـ beta 1 بعتبرها كإنها حاجه واحده reflex، اه بس شغله beta، مش الـ reflex دا كان شغل الـ beta، وهنا برضو شغل الـ beta انك بتقفل presynaptic alpha]

4 - الدوا دا كمان مش عمل كده و بس، الدوا دا عمل حاجه اسمها inhibition of uptake 1 and uptake 2، فاكر انت زمان كده ف الجدول بتاع الاتونوميك ف الاول كان من ضمن الادوية اللى بت inhibit neural and extraneuronal uptake، وعشان فكرك ميروحش لبعيد اوى ملهاش اى معنى هذا الـ action، يعنى متقعدش تفكر بقى مهوا لما يمنع الـ uptake يبقى هيزود الNoradrenaline ولما الNoradrenaline يزيد الدوا مش هيشتغل، الكلام دا كله مش هيحصل الدوا دا is a non competitive، خلاص يبقى الدوا دا قافل حتى لو زاد الNoradrenaline مش هيشتغل لانه قافل بطريقه اسمها irreversible non competitive.

5 - الحاجه الاخيره اللى الدوا دا عملها بقى اسمها anti-shock،
هقوللك ان شاء الله طريقه كده كان د محسن بيعلمهالنا واحنا طلبه عشان نفتكر الـ phenoxybenzamine دا، هو anti-shock ازاى بقى ؟
الدوا دا anti-shock لسببين، احنا اتفقنا ف الـ shock عندى مشكله الـ hypotension وعندى المشكله الاهم منها ان عندى diminished perfusion to the vital organs especially the kidney،
اشهر انواع الـ shock اللى بستخدم فيها الدوا دا حاجه اسمها الـ hypovolemic shock، عرفناها قبل كده مش كده فيه bleeding او فيه اى حاجه مقلله الـ blood volume الهدف من الدوا دا ان هو يعمل لى renal VD، عشان احسن الـ blood flow للـ kidney ف امنع انها تدخل منى ف irreversible damage، بس فى قاعده مينفعش ادى حاجه vasodilator و الـ blood volume قليل، ف قولنا زمان القاعده بتاعه fill up then open up، يبقى الدوا دا الهدف منه كده انه يوسع الـ renal blood vessel وبعد ما اكون عوضت الـ fluids هو هيزود الـ blood supply to the kidney.

- * احنا اتفقنا معظم حالات الـ shock مشكلتها ايه؟
واحد بينزف مثلا يعنى عنده hypovolemic shock،
مشكلتى ف الـ hypovolemic shock :
ان الضغط قليل ف الدم اللى داخل ع الـ kidney قليل،
والمشكله التانيه ان الجسم بيحاول ي compensate الجسم بيحاول يعلى الضغط، ف تلاقيه بيعلى الضغط ازاى بقى ان هو يزود شغل الـ sympathetic فيعمل هنا VC
الفكره حلوه ان انا احاول اعلى الضغط بس النتيجة وحشه اوى، لان انا بحرم الـ kidney من الدم بطريقتين الـ blood volume قليل وعملت VC ف الـ kidney blood vessels عشان احاول اعلى الضغط شويه،
ف العيان دا كان بيبقى عنده مشكله ان هو بيدخل ف حاجه اسمها irreversible shock، ان الـ kidney بتبوظ وحتى لو صلحت بعد كده الـ blood volume العيان مبيتحسنش.

- فكره بقى علاج الـ hypovolemic shock ايه، اول حاجه اعملها is correction of the blood volume يعنى كان عنده مشكله hemorrhage مثلا ف انقل له blood،

عنده مشكله نقص بلازما انقل له بلازما، عنده electrolite disturbance اديله saline، يبقى انا بعمل كده correction of blood volume.

- الحاجه التانيه ان انا ازود ال renal blood flow، اعملها ازاى دى اعمل renal VC ولا VD ؟

VD، اقدر اعملها النهارده عن طريق انى اقفل ال alpha 1، مش كده مش انا لما قفلت ال alpha 1 اللى لما كانت بتشتغل كانا عامله VC، لما اقفلها ال renal blood vessel يوسع وبالتالى ازود ال blood flow to the kidney، الدوا دا اقدر استخدمه ف ال treatment of hypovolemic shock، بس بنفس القانون fill up then open up،

السؤال بقى اشمعنه دا ف ال alpha blockers اللى اختارته ما كل ال alpha blockers بيعملوا VD ماعدا ال ergot طبعا، ف اشمعنه بالذات دا اللى اختارته بقى ؟

عشان بيعمل حاجه اضافيه مهمه جدا ف ال shock، انه بيقلل ال release بتاع ال ADH، ال ADH دا من الحاجات اللى بتطلع مع ال shock، الهدف منه ايه يعنى ليه الجسم بيطلع كده من غير ما تتدخل بيطلع منه ADH ؟

بيحاول يعمل حاجتين بيحاول بيحوش الميه فبيزود ال blood volume شويه، وهو نفسه اسمه vasopressin بيعمل VC عشان يعلى ضغطك، بس ضرره اكبر من نفعه، لانه هييجى هنا على ال kidney يعمل برضو VC يبقى احنا بوظنا ال kidney، الضغط اتحسن لكن ال kidney باظت، لكن ال phenoxybenzamine الوحيد ف كل ال alpha blockers اللى بيعمل inhibition على ال ADH release، يبقى معناها كده انه بيمنع الحاجه اللى كانت بتعمل renal VC، يبقى عشان كده هو الوحيد من ادويه ال alpha blockers اللى يتاخد فعلا فى علاج ال hypovolemic و ساعات بيدوه ف حاجه اسمها endotoxic او septic shock.

* هو شغله ك anti-histaminic ليه بيعمل sedation ؟

هقولهالك مبدئيا كده فى عندنا receptor ف ال brain اسمه H1، كويس اللى هو ال histamine type 1، بيعمل حاجه اسمها arousal، يعنى طول ما ال H1 دا شغال انت مصحصح، الدوا دا بقى بيعدى ال BBB ويقفل لك ال H1 اللى موجوده ف ال brain، فحصل العكس على طول حصل نوع من ال imbalance بين ال chemical transmitters اللى بيصحصح بقى قليل واللى بينيم موجودين ف العيان يحصل عنده sedation و drowsiness.

- * هو ازاى بيعمل inhibition of the ADH release ؟

هم مش عارفين الحقيقه ال mechanism انا شخصيا معرفش ال mechanism ومعظم الكتب مش كاتبه ان هو ليه علاقه ب ال alpha blocker effect لانه لو كان عن طريق ال alpha blocker كان الكل عملها مش كده، هو حاجه نقول عليها ايه او نقول عليها حاجه ليها علاقه ب neuro-hormonal transmittion ف ال brain، لكن مفيش mechanism واضح الحقيقه.

- هو ال ADH لما بيطلع ف ال shock حلو ولا وحش ؟

هو حلو نظريا ان هو بيحاول يعلى ال blood volume وبيحاول يزود ال blood pressure by VC، بس ال effect بتاعه ع ال kidney سيئ جدا انا مش هستفسد حاجه لو عليت الضغط وبوظت الكليه، مش دا اللى بيحصل ف ال shock،

يبقى الميزه اللى فيه ايه بقى ال phenoxybenzamine ؟
انه بيمنع افراز ال ADH، مادام منعنا افراز ال ADH يبقى مش هيحصل severe renal VC، يبقى هو كده اشتغل ك alpha blocker وسع ال renal blood vessel و منع ال ADH اللى كان بيضيق كمان ف بيزود اوى ال blood flow to the kidney.

- * فى ادويه دلوقتى جديده مبتعملش sedation اوى، يبقى ونا عارف انى هاخد دوا حساسيه ينيمنى يبقى مخدوش بقى الصبح مخدوش ونا رايح الشغل مخدوش ونا سايق، هنسمع ان شاء الله ان كل ال anti-histaminics ليهم دور ف المنهج بتاعنا.

- انا عايز بس قبل ما انسى اقول لك الطريقه اللى كان د محسن بيحفظنا بيها الدوا دا، كان يقول عليه anti ويطلع منها بقى كده شويه حاجات كده (هى طبعا الكلام دا علميا مش مظبوط اوى انا اقصد المصطلحات دى مش صح بس عشان تفتكر يعنى) ،
هو قال عليه anti-alpha طبعا anti-alpha دى مش حاجه دى اختراع مش كده، مفيش حاجة اسمها anti-alpha
هو المقصود انها alpha blocker، و anti-serotonin، و anti-muscarinic، و anti-histaminic، و anti-uptake، و anti-shock،
مش هو دا الدوا هو عمل كده بالظبط قفل alpha 1 و 2 وقفل serotonin وقفل muscarinic اللى احنا قولنا عليها atropine like وقفل ال H1 اللى هو عمل sedation و drowsiness و منع ال neural و ال extraneuronal uptake بتاع الNoradrenaline و اشتغل as anti-shock.

- الدوا دا بييجى كل سنه ف ال MCQ وغالبا بيبقى المطلوب منك انك تعرف ال actions، يعنى يقول لك بيعمل the following actions except ويجيب لك حاجه هو معملهاش، يبقى دا الخلاصه بتاعه ال phenoxybenzamine.

- :Adverse effects :

- العيوب بتاعه ال phenoxybenzamine مش محتاجه شرح يعنى، الدوا دا هيعمل postural hypotension
هيعمل tachycardia جامده ل اكتر من سبب،
هيعمل nasal congestion،
هيعمل faliure of ejaculation in males،
معاهم بقى حاجات زياده مشاكل ال sedation وال drowsiness، وشويه مشاكل كده بسبب ال atropine like action

- * طيب ال tachycardia اللى هو عملها بسبب انه قفل alpha 2 و ال beta دى اساسا ليها tone ؟
طبعا مش احنا اتفقنا قبل كده ان ال SA node جايلها nerve vagus اللى هو بيطلع acetylcholine بيشغل لك ال M2،
و جايلها nerve sympathetic بيطلع noradrenaline بيشغل ال beta 1، ف الاتنين شغالين المفروض ال dominant ال vagus هو الاقوى ف الحالات العاديه انت هنا عملت ايه قفلت ال muscarinic وسبت ال beta 1 شغاله لوحدها ف حصل tachycardia،

دا من اسباب ال tachycardia، هو عشان كده ال atropine يعمل tachy، هو ال atropine يعمل tachycardia لنفس السبب، لما بدى ال atropine ال heart rate بيعلى لانك انت قفلت ال receptor اللى كان بيقلل ال heart rate وسايب التانى شغال فيحصل معاه tachycardia.

Contraindications:-

- ال contraindications تقريبا نفس الكلام، اللى عنده tachycardia و arrhythmia و angina اللى عنده hypotension، اللى عنده glaucoma خلى بالك منها دى، اشمعنه ؟ عشان anti-muscarinic الدوا دا عامل زى ال atropine ف ممكن شويه يعلى ال iop، لو العيان عنده glaucoma ممكن العيان يدخل ف acute attack of glaucoma.

Selective alpha 1 blockers

- اخر مجموعه ف ال alpha 1 blockers ان شاء الله مجموعه اسمها selective alpha 1 blockers، واعتقد ان كل حاجه فيها مهمه فيها اتقالت، اشهر دوا فيهم طبعا ال prazosin لكن فى اسامى تانيه سمعناها زى ال terazosin وال doxazosin و ال trimazosin وال tamsulosin.

- طريقه شغلهم

they are selective competitive alpha 1 blockers ،
قفلوا ال alpha 1 ومقفلوش ال alpha 2، الحاجه التانيه و ان شاء الله منكونش نسيناها بيعملوا inhibition ل enzyme اسمه phosphodiesterase ف بيزود حاجتين، بيزود camp ويزود قصاده cgmp ، دا بيعمل tachy و دا قصاده بيعمل brady ف المحصله تقريبا there is no increase in the heart rate، والاتنين مع بعض are very powerful vasodilators.

- * اه minimal change in heart rate انا موافق عليها بقى بصراحه، لو اتقالت كده يبقى صح 100%، الكتاب قايل no مش كده، الكتاب قايلها كده بالفم المليان كده no tachycardia، لكن هى الحقيقه هى minimal tachycardia دى الاصح، لو true او false يبقى تبع الحكومه، لو حصل حاجه زى كده ف امتحان كبير هيبقى فى جدل بقى وهتتحسب لكل الطلبه صح يعنى السؤال دا لو افترضنا ان هو جى ف امتحان يبقى كل الطلبه اللى حل وقال انه true هيبقى صح لان هو فاهم ان ال heart rate هيعلى شويه بس مش اوى، واللى كاتب false لان كتاب الوزاره او كتاب القسم كاتب no يبقى صح برضو، بس لو انا بحل هذا الامتحان وكتبوا قدامى كده ان الدوا دا بيعمل minimal tachycardia صح، لان دايما العيان دا بيبقى عنده ال camp بيبقى اعلى شويه من ال cgmp بس مش عالى اوى زى التانى اللى هو كان بيعمل non selective ف ال heart rate زاد شويه بس مش زى ال non selective alpha، دا بالنسبه لنا كده ال mechanism of action بتاعهم.

Uses

1 - الدوا دا هيعالج ايه الـ prazosin هيعالج ايه ؟
الاربع حاجات المشتركه بتاعة الـ alpha blockers
بيعالج peripheral vascular disease ويعالج الضغط اللى سببه pheochromocytoma و يعالج الـ prostatic hyperplasia بس عرفت ان الـ tamsulosin احسن،
ويعالج المشاكل اللى فيها alpha stimulation اللى هى الـ cheese reaction و الـ rebound hypertension of clonidine و الـ leakage of noradrenaline لو اتاخد IV infusion
ومعاه بقى حاجتين يستخدم هو فيهم والباقين مكانوش ينفعوا ؟ تمام ف علاج الـ hypertension بالتحديد كده الـ primary او الـ essential hypertension.
- حد لسه عنده شك اشمعنه دا اللى نفع فى علاج الضغط، اشمعنه ؟ عشان قلل الـ total peripheral resistance بطريقتين قفل الـ alpha وزود الـAMP و الـ GMP ومحصلش معاه tachycardia جامده، عشان هنا فى حاجتين عكس بعض ومقفلش الـ alpha 2.
2 - الاستعمال نمره 2 اللى احنا قولناه كده مره بقى فى علاج الـ congestive heart faliure، الهدف منه ف الـ heart faliure ايه ؟
مش ان انا ازود الـ contraction مباشره، ان انا اقلل الـ preload عن طريق انى اوسع الـ veins واقلل الـ afterload عن طريق ان انا اوسع الشرايين.
- * لا الـ angina هو نظريا صح لكن فيه أحسن منه بقى لكن نظريا مادام بيقلل الـ preload و الـ afterload يبقى طبعا يعنى تفكير صح انى انا افكر ف علاجه لل angina.
- دا بالنسبه لل actions والاستعمالات بتاعة الـ prazosin.

Adverse effects

1 - اقول tachycardia ولا مقولش ولا اعمل ايه ؟ كل الـ alpha blockers بيعملوا tachycardia لكن انا هقول ايه بقى، اقول no اقول minimal اقول less انت بقى و زوقك يعنى.
2 - فى حاجه دايما مشتركه فى كل الـ alpha blockers اسمها postural او orthostatic hypotension، بتحصل مع الدوا دا بس لقوا انها بتحصل بشكل عالى جدا بعد اول جرعه، فيقولوا عليها ظاهره الجرعه الاولى first dose phenomenon، يعنى بعد كده (طبعا ليها تفسيرات بقى صعبه شويه) لكن بعد كده بيحصل postural hypotension بس very mild hypotension، بيقولوا عليها adaptation ف الـ # ، يعنى بيبدأ الـ blood pressure ميقلش اوى ف الـ veins ومتحوش دم كتير اوى ف الجرعات اللى بعد كده، لكن اول جرعه بيحصل فيها severe postural hypotension اسمه كده first dose phenomenon.
طيب انت ان شاء الله دكتور شاطر وعارف ان الدوا دا اول مره هديه العيان هيدوخ وهيغمى عليه، وممكن لو اغمى عليه يحصل له مشكله كبيره لو هو سنه كبير، راسه تتكسر الحوض بتاعه يتكسر تبقى كارثه يعنى، تعمل ايه عشان to avoid the first dose phenomenon

؟ اديه قبل ما ينام، بالظبط اديه وينام وان شاء الله يصحى بكره الصبح كده اقول له بس اول ما تصحى بكره متنزلش مره واحده من ع السرير اه على مهلك كده، يعنى اقعد كده نص قعده كده ع السرير و بعد كده نزل رجلك اليمين وبعدين نزل رجلك الشمال وبعدين اقف كده بالتدريج ولو لقيت نفسك هتدوخ ارجع اقعد ع السرير تانى، غالبا مش هيحصل بعد كده postural hypotension،

الحل نمره 2 ايه ؟ ابدأ ب very small dose، يبقى دا الحاجات اللى ان شاء الله هتنفعنا ف المستقبل بقى،

لما اقول لك الدوا دا عمل first dose phenomenon يبقى it can be avoided by starting with a very small dose and giving the first dose at bed time.

Adverse effects

1 - العيوب اللى بعد كده شبه بقى بقيه الكلام، بيعملوا nasal congestion بيعملوا faliure of ejaculation بيعملوا حاجه سمعتها او هتسمعها ان شاء الله ف أدوية الضغط اسمها salt and water retention، هنسمع بإذن الله كده معظم الادويه اللى بتوطى الضغط بالذات لو كانت vasodilators بتحصل معاها نوع من ال renal ischemia بيقل شويه ال blood flow لل kidney ف دا ممكن يطلع renin ويعمل حاجه اسمها salt and water retention، حلها ايه بقى العيان اخد النهارده terazosin و ضغطه اتحسن وجالك بعد شهر رجع على تانى يبقى لازم احط معاه diuretic عشان انزل الميه وللملح اللى اتحوشوا دول.

- * ما هى الفكره ان شاء الله هنعرف كده ان بيبدأ يحصل renal ischemia فيبيدأ يطلع renin، وال renin نهايته ايه ؟ (ال aldosterone هو اللى عمل ال salt and water retention)، هو ال nephron بتاع ال kidney دايما فيه حاجه اسمها afferent arteriole and efferent arteriole مش كده، امته يبقى حلو لما اوسع هنا اكتر ولا هنا اكتر ؟ كل ما وسعت ال afferent arteriole احسن لانه بيخلى ال filtration يزيد ف اقدر اتخلص من ال Na وغيره، فى ادويه كتيره جدا vasodilators بتوسع ال efferent اكتر من ال afferent، يبقى عملت ايه يعنى خلت ال blood flow كده يقل، الدم بيعدى من هنا ل هنا ف دا بقى اللى يخلى ال kidney تطلع renin على طول، عشان تحاول تعوض شويه النقص بتاع ال filtration.

2 - يبقى عرفنا كده العيب بتاعه بيعمل Na and water retention and it can be corrected by diuretics.

3 - ال headache و ال dizziness، ال headache مفهومه لكن ال dizziness شعور بالدوار او الدوخه كده، هى غالبا ليها سبب ان بيحصل cerebral VD ف دا ممكن يعمل كده شويه disturbance of balance بتاع العيان.

ال duration بتاعه ال drug دا طويلة ولا قصيره ؟ يعنى moderate، ممكن يتاخد مرتين او تلاته ف اليوم، لو بيتاخد ف علاج ال hypertension مهواش long acting اوى و مهواش very short اوى، ف ممكن يتاخد كل 12 او يتاخد كل 8 ساعات، مهه لو كل 12 يبقى مينفعش ال first dose phenomenon ؟ مينفعش ازاى، يعنى لو انا مثلا هديه قبل

ما ينام وهو مثلا معدل نومه عدى 8 ساعات ؟ لا هو يفضل ف السرير يعنى صاحى بس يفضل ف السرير، يعنى هو صحى مثلا قبل ما يخلص شغل الدوا ب 3 ساعات، يفضل قاعدهم بقى ف السرير صاحى يتفرج ع التلفزيون بقى يقرا جرايد و يقزقز لب و بعدين يبقى يقوم بقى من السرير على مهله.

- هى على فكره موصوفه ف الكبار اكتر من الصغيرين، انت عارف طبعا مشكله الكبار هى ال veno constriction عندهم مش حلو، العضلات ضعيفه وال sympathetic supply قليل ف دايما ف السن الكبير.

- ال first dose مرعبه بالنسبه للكبار ف السن، الفكره انه هو انت عارف hypotension معناها ايه، بدأت ال veins تجمع دم كتير، ال veins وسعت الدم بيوسع ال veins، ومع ال gravity لما جى يقوم هى كمان حوشت دم جوه ال veins، فبدأ ال venous return يقل يعنى معناها ان ال cardiac output هيقل معناها الضغط هيقل وال blood flow to the brain يقل فجأه، ف ممكن يحصل حاجه اسمها blackout، يعنى تلاقى العيان فجأه كده النظر بتاعه فجأه حصل فيه blackout وحصل فيه نوع من ال unconscious level دوخه وزغلله ووعى مش كامل اوى فممكن يقع الوقعه دى ممكن تعمل مشكله ف ال old age يعنى بيحصل منها كوارث ف الناس الكبار ف السن.

- السؤال اللى جاى انا عايز حد يفكر فيه، السؤال اللى مكتوب ف الورق، عايز حد شاطر كده ف الفارما يقوللى عيان اخد alpha blocker و بسبب ال alpha blocker بدأ يحصل عنده hypotension ياترا الحل بتاعه ايه انا هقول لك اختيارات،

(how to correct hypotension caused by alpha blockers?) ؟ يبقى سيادتك اديت العيان alpha blocker و ال alpha blocker دى وطت الضغط اوى ف انت عايز تحلها ؟ الشريان دا عليه alpha 1 و beta 2 و M3، ياترا اديله Adrenaline ولا اديله Noradrenaline و دوا اسمه phenylephrine (ال phenylephrine is a selective alpha 1 agonist) و atropine (ال atropine is a muscarinic blocker)

- اللى هيقول لى اجابه يقول لى ليه، عشان متجيش حاجه كده بالبركه.

- ال phenylephrine

هاجى اديه هلاقى ال alpha 1 مقفوله ف مش هيشتغل، عشان سيادتك بقى تقعد تزود ال dose لحد ما تزيحه كل سنه وانت طيب يكون عدى 10، 11، 12 ساعه، يبقى ال phenylephrine مش نافع.

- ايه رأيك ف الNoradrenaline ؟

هى هى لانه برضو بيشتغل ع ال alpha وهى مقفوله.

- حلو بقى الadrenaline اوى مش كده،

الadrenaline هنا رائع! الadrenaline هنا هيلاقى ال alpha1 مقفوله ف هيشتغل ع ال beta 2 فيعمل more hypotension، ال beta 2 معليهاش tone و ال muscarinic معليهاش tone لإن ال muscarinic موجوده ع ال blood vesseles ولكنها non innervated.

- بالظبط ولا واحد من دول.

- هقول لك بقى حلها بندى دوا اسمه angiotensin 2 يطلع ايه دا بقى ؟
angiotensin دوا بيعمل VC وبيشتغل على receptor مختلف تماما عن الـ receptor اللى معانا، خلاص angiotensin 2 هو الحل هنا،

- ايه العلاقه ما بين الـ alpha blockers و ما بين الـ angiotensin 2 ؟
physiological antagonism،
دوايين مختلفين بيشتغلوا على مكانين مختلفين بيعملوا حاجتين عكس بعض، دا بيقفل الـ alpha و بيوسع الشرايين ف الضغط بيوطى، و دا بيشتغل ع الـ angiotensin receptors فبيعلى الضغط ،يبقى العلاقه بينهم is physiological antagonism.

- اوعى تغلط وتدى ادرينالين، اسوء اختيار فيهم كلهم الـadrenaline، مش كده لانه هيعمل more hypotension.

- الحل اننا هنبعد خالص عن الـ alpha receptors ليه ؟
لو فكرت ادى alpha agonists مش هيشتغل لان الـ receptor مقفول، و لو فكرت ان انا قعدت ازود جرعات الـ agonist الكلام دا علميا او ف المعمل صح لكن ف البنى ادم هياخد وقت طويل جدا عشان اقدر ادى alpha against و ازيح الـ blocker دا هياخد وقت طويل، الحل ايه بقى ان انا ادور على دوا تانى يعمل لى VC ويكون بيشتغل بطريقه مختلفه، يعنى ميكونش ليه علاقه ب الـ alpha receptors خالص، واللى عمل كده فعلا دوا اسمه angiotensin 2 هتسمعوا عنه ان شاء الله ف الـ autacoids دا ليه receptors موجوده على الشرايين، مفهومه الـ angiotensin 2 هيشتغل على specific receptors هيعمل VC ويصلح المشكله اللى عملها الـ alpha blocker by physiological antagonism.

الـ isoprenaline دا خطأ خطأ للصبح، الـ isoprenaline دا beta agonist، هيعمل ايه ف الشرايين ؟ VD، احنا شكلنا عايزين نخلص منه العيان دا.

الـ atropine
ملوش قيمه لان معظم الـ M3 are non innervated مش كده ماعدا بتوع الـ skeletal muscles، لكن ف بقيه الجسم كله مش واصل لهم nerve supply فمش شغالين، ف كوننا قفلناهم او مقفلناهمش مش هتحل حاجه.

- الفكره انى اشغل receptor تانى زى الـ angiotensin مثلا او الـ vasopressin او غيره.